

平成 30 年 6 月 15 日現在

機関番号：35303

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2017

課題番号：25293267

研究課題名(和文) 加速器中性子捕捉療法に向けた治療適格条件とプロトコルの検討

研究課題名(英文) Establishment of adaptive criteria and protocol for accelerator-based BNCT

研究代表者

平塚 純一 (Hiratsuka, Junichi)

川崎医科大学・医学部・教授

研究者番号：30192298

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,000,000円

研究成果の概要(和文)：これまでの検討で局所効果に影響する因子として「皮膚表面からの距離」と「腫瘍ホウ素濃度」が大きいことは分かっていた。今回の研究期間中、22症例(皮膚悪性腫瘍：4例、難治性頭頸部悪性腫瘍：18例)にBNCTを実施し、そのことは再確認できた。今回の症例検討で我々が研究炉BNCTで採用してきた治療プロトコルは、加速器BNCTに移行してもこれまで研究炉で行ってきたホウ素薬剤投与方法(2:2:1法)、処方線量計算因子(RBE、CBE値、正常組織のホウ素濃度 etc.)、処方線量決定方法(正常皮膚/粘膜の耐容線量で規定)等BNCTプロトコルの主要部分に大きな修正を加える必要はなく対応可能であると判明した。

研究成果の概要(英文)：This study has been carried out to estimate whether the reactor-based criteria is adaptable for the accelerator-based BNCT. 22 patients, 18 with the head and neck tumors and four with skin malignancies, received BNCT. Acceptable criteria are followings: (1) surgical treatment is rejected and not indicated, (2) the tumor depth is less than 6cm, and without distant metastases, (3) T/N ratio is more than 2.5 using 18F-BPA-PET. Patients with mass or nodular lesion received BPA-PET examination to estimate boron Tumor/Blood ratio. Our results are preliminary, as the patient cohort was very small. Furthermore, we calculated the irradiation doses on data obtained from previous studies. In the other words, we did not directly measure the boron concentration in each tumor. Nevertheless, our clinical responses after BNCT indicate that our calculations were accurate. This outcome strongly supports that it is possible to utilize the reactor-based criteria for the accelerator-based BNCT.

研究分野：放射線腫瘍学

キーワード：BNCT accelerator protocol

1. 研究開始当初の背景

BNCT の適応疾患として 悪性脳腫瘍 難治性頭頸部癌 悪性黒色腫に限らず肺癌、肝臓癌、悪性中皮腫などに対する治療研究も始まっており、EU 諸国では、各国の協力体制の下で肝臓癌に対する治療に成功したとの報告があり注目を浴びていた。さらにロシア、台湾をはじめ世界中で原子炉に代わり都市部の医療施設にも設置可能な加速器の研究開発が始まっている。中性子源を研究用原子炉に依存してきたこれまでの BNCT が一般的(標準的)治療になるためには、都市部の医療機関にも設置可能な BNCT 用小型加速器中性子源の開発が急務である。わが国では既に研究開発から加速器設置へと進んでいる(京都大学複合原子力科学研究所、筑波大学、国立がんセンター中央病院、南東北病院、大阪医科大学)。

2012 年に脳腫瘍と頭頸部悪性腫瘍を対象とした世界初の BNCT 用加速器中性子源を用いた治験が開始された。そして 2018 年 5 月現在、第 1 相試験のエントリーも終了し、実用化は目前に迫りつつある。さらに 2017 年には、中性子発生装置、ホウ素キャリア - が厚生労働省「先駆け審査制度」の指定を受けるに至り、BNCT 用加速器の臨床導入の動きはさらに加速するものと思われる。本研究開始当初は、BNCT が原子炉利用から加速器を利用した治療へ変わろうとするまさに重要な転換期を迎えていた。

2. 研究の目的

これまでの研究炉 BNCT (臨床研究) で世界のトップを走ってきた日本が加速器 BNCT (実臨床) でも世界ナンバーワンであり続けるために研究炉から加速器への変更に伴い、加速器 BNCT のための適応条件、至適プロトコルの構築が必要である。これまで京都大学原子炉実験所 (KUR) と原研東海実験所 (JRR-4: 震災以降使用不可) で実施してきた研究炉 BNCT のノウハウを加速器 BNCT へスムーズに移行するための臨床的検討が今回の目的である。その先にあるのは、加速器中性子照射システムを医療機器として、ホウ素化合物を医薬品として薬事承認を得る事であり、世界初の「加速器を利用した BNCT」の先進医療申請である。近い将来、多くの悪性腫瘍に対する第一選択治療の一つとして加速器を用いた BNCT が大学病院等で行われることが期待される。

3. 研究の方法

我々が京大原子炉実験所 (KUR) で実施した研究炉 BNCT 症例の局所制御成績と急性・晩期の有害事象結果を詳細に検討する。

以下に患者選択基準と治療内容を記す。

- 選択基準 (以下のすべての項目を満たす)

再発性・難治性頭頸部腫瘍あるいは皮膚悪性腫瘍患者で手術が困難な症例、手術がその後の QOL に著しい悪影響をきた

す症例、あるいは標準治療の説明を受けた後その治療を強く拒否した患者
再発は組織診断、又は CT 検査・MRI 検査・PET 検査などの画像診断で確認された患者

^{18}F -BPA-PET 検査で病巣部に集積があり、腫瘍/血中のホウ素濃度比が 2.5 以上の条件を満たす

前治療としての外科治療、化学療法の有無および内容は問わないが、放射線治療も含め最終治療日から BNCT 施行予定日まで 2 週間以上が経過している患者

BNCT のターゲット (CTV) の最深部が皮膚表面から 6cm 以内の患者

腎機能として血清クレアチニン: 男性 1.2mg/dl 以下、女性 1.0mg/dl 以下の患者

■ 除外基準

活動性の重複癌を有する患者 (ただし、同時性、異時性重複癌で治療により治療と判断され 3 年以上の経過のある患者は含まない)

遠隔転移病変を有する患者 (ただし、遠隔転移があっても局所再発を制御することで患者 QOL が著しく改善すると認められる症例は除外しない)

重篤な合併症がある患者

BNCT 対象病変領域に前治療の影響で Grade3 (CTCAE v4.0) 以上の有害事象が認められる患者

照射時の体位固定が不可能と分担医師が判断した患者

白血球数: 3000/mm³ 以下、血小板数: 10 万/mm³ 以下の患者

対象病変が頸動脈周囲に浸潤しており、かつ浸潤された頸動脈直上の皮膚にも同時に浸潤 (露頭) が認められる患者

我々が研究炉 BNCT で採用してきた治療内容の概略を示す。照射前日に患者は主治医団と共に京都大学原子炉施設 (大阪府) において照射体位の確認を行う。照射当日は、照射開始 2 時間前より BPA 500mg/Kg・BW を点滴投与し、患者を最適な照射体位にセッティングした状態で照射を開始する。400mg/Kg・BW を照射前の 2 時間で投与し、残り 100mg/Kg・BW を照射時間内で投与する (2:2:1 投与法)。皮膚悪性腫瘍症例では 200mg/Kg・BW を 2:2:1 法で投与する。中性子フルエンス (単位時間の中性子量) は、病巣中心皮膚表面に置かれた金線を 10 分後に取り出し、その放射化量で測定する。照射線量 (照射時間) は、安全のため周辺正常皮膚/粘膜に照射される線量が潰瘍を作らない 15 Gy-eq 以下の範囲で、最低腫瘍線量が 25 Gy-eq 以上となるように決定される。照射時間は 30~60 分である。本治療は 1 回照射で終了する。治療効果は、視診と画像診断を加味して行い腫瘍の最終制御、正常皮膚に対する影響は長期観察が必

要となる。

4. 研究成果

(1) **実施症例**：平成 25 年 4 月から平成 30 年 3 月の研究助成期間の中で、平成 26 年 7 月～平成 29 年 8 月の約 3 年間は京都大学研究炉の補修・補強工事の関係で研究炉が利用できず医療照射利用期間は限られていたものの 22 症例（皮膚悪性腫瘍：4 例、難治性頭頸部悪性腫瘍：18 例）に BNCT を実施することが出来た（表 1）。

表 1

Patients' characteristics	
Age	27-79
Male	11
Female	11
BNCT field	
head and neck	18
vulva	2
skin	2
Pathology	
SCC	17
EMPD* (vulva)	2
melanoma (skin)	1
mucoepidermoid carcinoma	1
unknown	1

* Extramammary Paget's disease

(2) **近接効果**：これまでの検討で局所効果に影響する因子として「皮膚表面からの距離」と「腫瘍ホウ素濃度」が大きいことは分かっていた。図 1. は最低腫瘍線量と皮膚からの距離の関係を示した図であるが、最低腫瘍線量が 25Gy-eq 以上の浅在性腫瘍に局所制御が得られている（以前の症例には深在性腫瘍も含まれていた）。今回の研究期間中、22 症例（皮膚悪性腫瘍：4 例、難治性頭頸部悪性腫瘍：18 例）に BNCT を実施し、そのことは再確認できた。

(図 1)

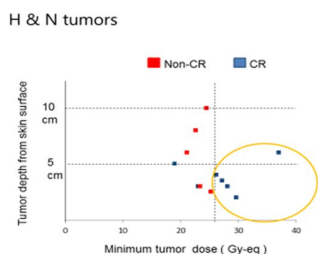


図 2. は全例の生存率を示したものである。観察期間は短いが 2 年生存率は 46%であった。

(図 2) 生存率曲線

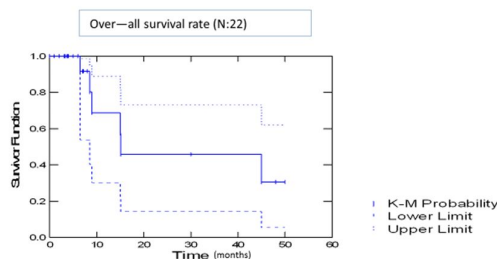
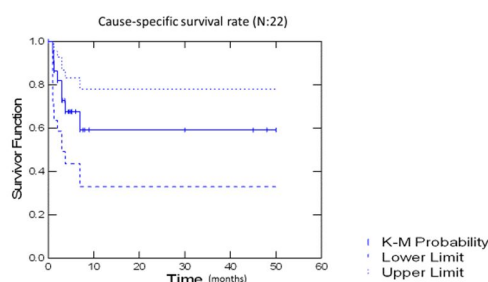


図 3. は局所制御率を示したグラフである。2 年の局所制御率は 58%であった。

(図 3) 局所制御率曲線



(3) **計算予測線量の妥当性**：処方線量は皮膚/粘膜の耐容線量で規定しているため、計算上、腫瘍周囲の正常組織に 15Gy-eq 以上の線量が投与されることは無い。放射線生物学的に、この線量で発現する皮膚/粘膜反応は the Common Terminology Criteria for Adverse Events, v.4.0. の grading に従えば軽度のピラン (G-2) である。

22 例の有害事象は G1-2 が 19 例、G-3 が 3 例であった。G-3 を認めた 3 例は抗癌剤、免疫治療薬を BNCT の前後で併用していたために皮膚反応が強くなったと思われる。上記 3 例を除いた 22 例中 19 例で計算予測線量から導かれる正常組織反応と実際の反応で一致を認めた。このことは、線量計算で用いられている生物学的因子 (RBE、CBE、血中ホウ素濃度、正常組織/血中ホウ素濃度比) が大きく間違っていないことを示している。

(4) **考慮すべき有害事象**：これまで腫瘍が頸動脈を巻き込んでいても皮膚面側に腫瘍が露頭していなければ感染を起す可能性が低いと適応としていた。今回、仮性動脈瘤形成から破裂し咽頭、喉頭側に出血（大量出血ではない）をきたした症例を経験した。ただし、死亡された病院が患者紹介元病院（他府県）の関連病院で緩和ケア病院であったため、死因究明のための医学的検査がされていない点、治療後の経過で仮性動脈瘤形成の所見はあったが、動脈瘤破裂が死因であるかどうか明確ではない。頭頸部腫瘍症例（特に手術、放射線治療後の再発症例）では腫瘍

が頸動脈に接していたり、巻き込んでいることが多いので、BNCT後の頸動脈破裂の可能性を考慮しておかなければならない。患者説明文にこの点を附記する必要がある。

使用するホウ素薬剤がほぼ100%腎から排出されるため、腎機能は重要な適応判断因子であり、注意していたにも拘らず、今回2例に治療後の急性腎不全を認めた。結果的には輸液で改善したものの、透析まで考慮した。原因は、治療1週間前の腎機能データで判断し、その後の摂食、摂水不良（本人は食べられて、水分も取っていると話していた）で脱水状態になっていることを直近のデータを取らなかったことで見逃されていた。腎機能は直近（2日以内）の採血で確認することが重要である。

(5) 加速器BNCTに必要な項目

臨床試験における症例数設定についての考え方や得られる結果の有効性評価や有害事象評価に関しては、BNCTに特化した項目を設ける必要はなく、各疾患や照射部位に応じて、従来の放射線治療装置に係る臨床試験を参考に設定すればよい。ただし、投与するホウ素薬剤に起因する有害事象に関する項目は設定する必要がある。BNCTにおいて、腫瘍細胞に対する殺細胞効果及び正常組織への有害事象は、飛程が10 μ m以下である2つの重荷電粒子の細胞反応に由来する。このBNCTの特殊性より、ヒトへの有効性及び安全性を確保するためには、治験計画策定に際して非臨床試験に基づく科学的検討の結果が反映されている必要がある。具体的には、腫瘍、正常組織のホウ素薬剤の微視的な分布（細胞内外の分布比、血管内外の分布比等）が、腫瘍の縮小効果、正常組織の有害事象に与える影響を検討する必要がある。

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕(計28件)

J.Hiratsuka, N.Kamitani, R.Tanaka, E. Yoden, R.Tokiyu, M.Suzuki, R.F.Barth and K.Ono, "Boron neutron capture therapy for vulvar melanoma and genital extramammary Paget's disease, with curative responses", *Cancer Communications* 2018 (in press), 査読有
<https://doi.org/10.1186/s40880-018-0297-9>

H. Tanaka, Y. Sakurai, T. Takata, T. Watanabe, S. Kawabata, M. Suzuki, S. Masunaga, K. Taki, K. Akabori, K. Watanabe and K. Ono, "Note: Development of real-time epithermal neutron detector for boron neutron capture therapy", *Rev. Sci. Inst.* 88(5), 2017, 056101(1-3), 査読有

DOI:10.1063/1.4982036

H. Yanagie, N. Dewi, S. Higashi, I. Ikushima, K. Seguchi, R. Mizumachi, Y. Murata, Y. Morishita, A. Shinohara, S. Mikado, N. Yasuda, M. Fujihara, Y. Sakurai, K. Mouri, M. Yanagawa, T. Iizuka, M. Suzuki, Y. Sakurai, S. Masunaga, H. Tanaka, T. Matsukawa, K. Yokoyama, T. Fujino, K. Ogura, Y. Nonaka, H. Sugiyama, T. Kajiyama, S. Yui, R. Nishimura, K. Ono, S. Takamoto, J. Nakajima, M. Ono, M. Eriguchi, K. Hasumi and H. Takahashi, "Selective boron delivery by intra-arterial injection of BSH-WOW emulsion in hepatic cancer model for neutron capture therapy", *Br. J. Radiol.* 90(1074), 2017, 20170004, 査読有
DOI:10.1259/bjr.20170004

P. Mi, H. Yanagie, N. Dewi, H.-C. Yen, X. Liu, M. Suzuki, Y. Sakurai, K. Ono, H. Takahashi, H. Cabral, K. Kataoka and N. Nishiyama, "Block copolymer-boron cluster conjugate for effective boron neutron capture therapy of solid tumors", *J. Control. Release* 254, 2017, pp. 1-9, 査読有
DOI:10.1016/j.jconrel.2017.03.036

M.Ishikawa, T.Yamamoto, A.Matsumura, J.Hiratsuka, S.Miyatake, I.Kato, Y.Sakurai, H.Kumada, S.J.Shrestha and K.Ono, "Early clinical experience utilizing scintillator with optical fiber (SOF) detector in clinical boron neutron capture therapy: its issues and solutions", *Radiat. Oncol.* 11, 2016, 105(1-10), 査読有
DOI: 10.1186/s13014-016-0680-0

K.Tanaka, Y.Sakurai, T.Kajimoto, H.Tanaka, T.Takata and S.Endo, "Design study of multi-imaging plate system for BNCT irradiation field at Kyoto university reactor", *Appl. Radiat. Isot.* 115, 2016, pp.212-220, 査読有
DOI: 10.1016/j.apradiso.2016.06.001

T.Aihara, J.Hiratsuka, N.Fukumitsu, H.Ishikawa, N.Morita, H.Kumada, N.Kamitani, K.Ohnishi, M.Suzuki, H.Sakurai, T.Harada. "Evaluation of Fluoride-18-Labeled Boronophenylalanine-Positron Emission Tomography Imaging for the Assessment of Boron Neutron Capture Therapy in Patients

with Recurrent Head and Neck Squamous Cell Carcinoma”, Otolaryngol (Sunnyvale) 2016 ;6 :e6
DOI: 10.4172/2161-119X.1000277

平塚純一, 「ホウ素中性子捕捉療法」, 日本医師会雑誌 144(2), 2015, pp.262

Y.Sakurai, H.Tanaka, N.Kondo, Y.Kinashi, M.Suzuki, S.Masunaga, K.Ono and A.Marubishi, “Development of a dual phantom technique for measuring the fast neutron component of dose in boron neutron capture therapy”, Med. Phys. 42, 2015, pp.6651-6657, 査読有
DOI: 10.1118/1.4934243

T.Aihara, J.Hiratsuka, H.Ishikawa, H.Kumada, K.Ohnishi, N.Kamitani, M.Suzuki, H.Sakurai, T.Harada, “Fatal carotid blowout syndrome after BNCT for head and neck cancers”, Appl Radiat Isot. 2015 ;106 : pp.202-206. 査読有
DOI: 10.1016/j.apradiso.2015.08.007

T.Aihara, N.Morita, N.Kamitani, H.Kumada, K.Ono, J.Hiratsuka, T.Harada, “BNCT for advanced or recurrent head and neck cancer”, Appl Radiat Isot. 2014 ;88 : pp.12-15. 査読有
DOI: 10.1016/j.apradiso.2014.04.007

T.Aihara, N.Morita, N.Kamitani, H.Kumada, K.Ono, J.Hiratsuka, T.Harada, “Boron neutron capture therapy for advanced salivary gland carcinoma in head and neck”, Int J Clin Oncol. 2014 ;19 : pp.437-444. 査読有
DOI: 10.1007/s10147-013-0580-3

M. SUZUKI, I. KATO, T. AIHARA, J.HIRATSUKA, K. YOSHIMURA, M. NIIMI, Y. KIMURA, Y. ARIYOSHI, S.HAGINOMORI, Y.SAKURAI, Y. KINASHI, S. MASUNAGA, M. FUKUSHIMA, K. ONO and A. MARUHASHI, “Boron neutron capture therapy outcomes for advanced or recurrent head and neck cancer”, J Radiat Res. 2014 Jan 1;55(1): pp.146-153 DOI: 10.1093/jrr/rrr098

〔学会発表〕(計 48 件)

J.Hiratsuka, N.Kamitani, R.Tanaka, M.Suzuki, K.Ono, “BNCT for vulvar melanoma and extramammary Paget's disease of the genital regions” The agenda of the 3rd annual academic conference of TSNCT,

jointly with the 10th trilateral BNCT meeting between Taiwan and Japan, 2018

J.Hiratsuka, “Clinical Trials of BNCT for melanoma and H&N tumor in Japan-Contribution of BPA-” Symposium -Current Clinical Status of Boron Neutron Capture Therapy and Paths to the Future-, 2017

J.Hiratsuka, “Experience of preclinical and Clinical Trial of BNCT in Japan” 3rd INTERNATIONAL SYMPOSIUM, 2017

J.Hiratsuka, “Clinical Trial of BNCT in Japan-Contribution of BPA” 16th International Meeting on Boron Chemistry (IMEBORON XVI), 2017

Y. Sakurai, H. Michiue, M. Kitamatsu, T. Takata, H. Tanaka, N. Kondo and M. Suzuki, “Development of the pharmacokinetic-evaluation system for boron delivery agent using prompt gamma-ray analysis”, The 8th Japan-Korean Joint Meeting on Medical Physics, 2017

Y. Sakurai, “The present status of Boron Neutron Capture Therapy in Japan”, 17th Asia-Oceania Congress of Medical Physics & 38th Annual Conference of Association of Medical Physicists of India (AOCMP- AMPICON 2017), 2017

T.Aihara, H.Ishikawa, H.Kumada, N.Fukumitsu, K.Ohnishi, K.Nakai, T.Yamamoto, A.Matsumura, H.Sakurai, “Overview of the BNCT clinical studies at the university of tsukuba.” 9th Young Researchers BNCT Meeting. 2017

櫻井良憲, 内田良平, 高田卓志, 田中浩基, 「放射線による着色を利用した硼素中性子捕捉療法用照射場のビームプロファイル測定手法に関する検討」, 日本医学物理学会 第112回学術大会, 2016

T.Aihara, J.Hiratsuka, H.Ishikawa, H.Kumada, N.Kamitani, K.Ohnishi, N.Fukumitsu, M.Suzuki, H.Sakurai, T.Harada, “Evaluation of fluoride-labeled boronophenylalanine-PET imaging for the assessment of radiation treatment in patients with re-recurrence head and neck squamous cell carcinoma.” 17th International Congress on Neutron Capture Therapy, 2016

栗飯原輝人, 平塚純一, 石川仁, 大西か

よ子, 福光延吉, 神谷伸彦, 原田保, 櫻井英幸, 「再々発頭頸部扁平上皮癌における硼素中性子捕捉療法の治療効果予測因子の検討」, パシフィコ横浜, 第 54 回日本癌治療学会学術集会, 2016

神谷伸彦, 森田倫正, 粟飯原輝人, 小野公二, 平塚純一, 「頭頸部腫瘍に対するホウ素中性子捕捉療法の治療効果に及ぼす因子について」, 第 12 回日本中性子捕捉療法学会学術大会, 2015

Y.Sakurai, H.Tanaka, T.Takata, N.Fujimoto, N.Kondo, Y.Nakagawa, T.Watanabe, M.Narabayashi, Y.Kinashi, S.Masunaga, M.Suzuki, K.Ono and A.Maruhashi, “A study on improvement of dose distribution using bolus in BNCT for head and neck tumors”, 8th Young Researchers’ Boron Neutron Capture Therapy Meeting, 2015

Y.Sakurai, “The history of the development of neutron source for boron neutron capture therapy”, 15th International Congress of Radiation Research (ICRR-15), 2015

T.Aihara, J.Hiratsuka, H.Ishikawa, N.Kamitani, H.Kumada, N.Fukumitsu, K.Ohnishi, M.Suzuki, H.Sakurai, “Boron-neutron capture therapy for newly diagnosed head and neck cancer in initial treatment”, ICRR2015, 2015

森田倫正, 神谷伸彦, 平塚純一, 宇野雅子, 小野公二, 原田保, 「頭頸部癌に対するホウ素中性子捕捉療法 治療効果に及ぼす因子の解析」, 第 39 回日本頭頸部癌学会, 2015

平塚純一, 「癌の新たな治療法と核医学 ホウ素中性子捕捉療法と PET 検査」, 第 54 回日本核医学会学術総会, 2014

神谷伸彦, 平塚純一, 「乳房外 Paget 病に対する BNCT の経験」, 第 11 回日本中性子捕捉療法学会学術大会, 2014

T.Aihara, N.Morita, N.Kamitani, H.Kumada, K.Ohnishi, M.Suzuki, J.Hiratsuka, H.Sakurai, “A simple strategy to decrease the incidence of fatal carotid blowout syndrome after BNCT for head and neck cancers”, 16th International Congress Neutron Capture Therapy, 2014

粟飯原輝人, 森田倫正, 神谷伸彦, 熊田博明, 大西かよ子, 鈴木実, 平塚純一, 櫻井英幸, 原田保, 「BNCT による頭頸部癌治療

と頸動脈破裂症候群 BNCT を安全に行うために」, 第 76 回耳鼻咽喉科臨床学会総会・学術講演会, 2014

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕
ホームページ等 無し

6. 研究組織

(1) 研究代表者

平塚 純一 (Hiratsuka Junichi)
川崎医科大学・医学部・教授
研究者番号: 30192298

(2) 研究分担者

神谷 伸彦 (Kamitani Nobuhiko)
川崎医科大学・医学部・助教
研究者番号: 10614282

櫻井 良憲 (Sakurai Yoshinori)
京都大学・原子炉実験所・准教授
研究者番号: 20273534

粟飯原 輝人 (Aihara Teruhito)
筑波大学・医学医療系・准教授
研究者番号: 30268619

田中 了 (Tanaka Ryo)
川崎医科大学・医学部・講師
研究者番号: 70412187

河田 裕二郎 (Kawata Yujiro)
川崎医科大学・医学部・助教
研究者番号: 00804345

森田 倫正 (Morita Norimasa)
川崎医科大学・医学部・講師
研究者番号: 40341119

(3) 連携研究者

紅林 淳一 (Kurebayashi Junichi)
川崎医科大学・医学部・教授
研究者番号: 10248255

牧野 英一 (Makino Eiichi)
川崎医科大学・医学部・講師
研究者番号: 90314674

(4) 研究協力者

無し